

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
CURSO DE ESPECIALIZACION EN
GASTROENTEROLOGIA MEDICA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

4/
2ej.

HEPATOCARCINOMA EN EL HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO 1991-1995

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA
MEDICA
PRESENTA:

DRA. MANUELA ALBERRO BEHOCARAY

ASESOR: DR. JORGE PEREZ MANAUTA
JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO



HOSPITAL ESPAÑOL

MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA LE ORIGEN

05/1/98



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Mí mas sincero agradecimiento:

- ◆ Al Dr. Jorge Pérez Manauta por su apoyo a lo largo de mi especialización y su valiosa colaboración en la realización de este trabajo.
- ◆ Al Dr. José Naves González por su valiosa enseñanza demostrada diariamente tanto en las aulas del servicio como en la cabecera del enfermo.
- ◆ A todos los médicos que conforman el servicio de gastroenterología del Hospital Español de México y que participaron en mi formación académica.
- ◆ A toda mi familia
- ◆ Al Enfermo y su familia con respeto.

INDICE

PAGINAS

INTRODUCCION	1
DATOS PERSONALES	3
ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA	5
CUADRO CLINICO	11
DIAGNOSTICO	13
TRATAMIENTO	19
EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD	21
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFIA	27

INTRODUCCION:

El hepatocarcinoma es una neoplasia que ha llamado la atención de múltiples investigadores alrededor del mundo. Posiblemente esto sea debido al reciente descubrimiento de su íntima relación con ciertas hepatitis virales, su tardío diagnóstico en la mayoría de los casos, pero sobre todo por su escasa respuesta a los tratamientos quirúrgicos y oncológicos convencionales.

Por este motivo, se realiza el presente estudio cuya finalidad es analizar someramente los casos que se han presentado en el Hospital Español de México, en el periodo comprendido entre 1991 – 1995, y de esta forma tener una idea de la etiopatogenia de este tumor en nuestro medio, aún cuando desgraciadamente no sea probablemente el reflejo de lo que suceda en nuestro país.

Para este fin se revisaron los archivos del departamento de patología para así identificar todos los casos señalados sin lugar a duda como hepatocarcinoma. El siguiente paso fue el analizar los expedientes correspondientes a dichas biopsias, y recabar algunas variables las cuales se enumeran a continuación, y que estudiaremos en forma independiente en este trabajo.

1 - Datos del Paciente

- Edad.
- Sexo.

2 - Antecedentes del Paciente

- Alcoholismo
- Antecedentes personales o familiares de enfermedad hepática.
- Transfusiones.
- Cirugías.
- Determinación sérica de hepatitis viral.

3.- Cuadro Clínico

- Dolor.
- Ictericia
- Disnea.
- Alteraciones en las evacuaciones.
- Antecedentes de cirrosis, encefalopatía, o datos de hipertensión portal.

4.- Métodos Diagnósticos

- Exámenes de gabinete.
- Radiología
- Biopsias o laparoscopia.

5.- Evolución de la Patología

- Tiempo transcurrido entre la cirugía o transfusión y el diagnóstico de hepatocarcinoma.
- Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de hepatocarcinoma y la muerte
- Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de alguna hepatitis viral y el de hepatocarcinoma.
- Mortalidad y sobrevida.

6.- Conclusiones

1.- DATOS PERSONALES:

El estudio esta basado en 23 casos de hepatocarcinoma que se identificaron en el Hospital Español de México, en el periodo comprendido entre 1991 – 1995, observando una mayor incidencia en los años 1992 y 1993 (siendo del 30% en cada uno).

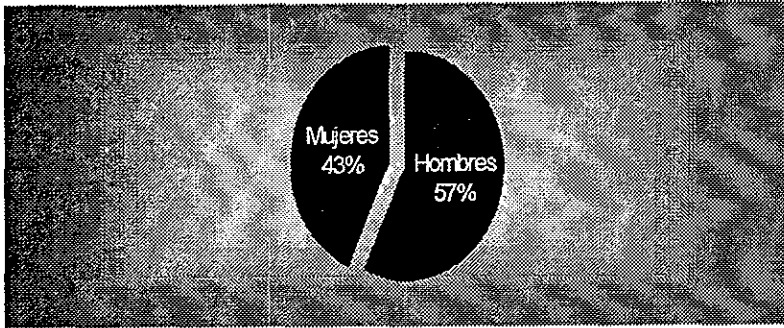
<i>AÑO</i>	<i>No DE CASOS</i>	<i>PORCENTAJE</i>
1991	3	13 %
1992	7	30 %
1993	7	30 %
1994	3	13 %
1995	3	13 %

El hepatocarcinoma es una patología que ha causado alrededor de 1 millón de muertes anualmente en el mundo (1), y constituye la neoplasia primaria más frecuente de hígado (2). Su distribución geográfica es variable, encontrándose con una alta incidencia en los países orientales y subsaharianos (150 / 100,000), en contraste con una menor incidencia en otros países como EUA (4 / 100,000) (3). Evidentemente estos contrastes también se ven reflejados en la edad de presentación de dicha patología. Es así como en los países de gran incidencia, el hepatocarcinoma se presenta con mayor frecuencia entre los 25 y 50 años, mientras que en los EUA es alrededor de la sexta década de la vida. Sin embargo, pese a estas diferencias en la mayoría de los casos esta neoplasia es de predominio masculino, registrándose relaciones desde 2:1 hasta 8:1 en relación a las mujeres, dependiendo de la incidencia del país analizado. Los motivos por los cuales existe esta desigualdad en cuanto a sexo parecen ser varios (alcoholismo, mayor infección por virus de hepatitis B,), no obstante el que parece ser de mayor peso es el relacionado a la presencia de androgenos.

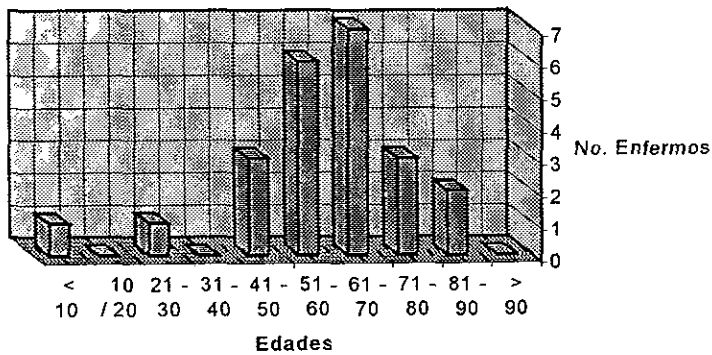
En la revisión realizada para este estudio, se encontraron 13 casos de hepatocarcinoma en hombres y 10 en mujeres, (56.5 % y 43.4 % respectivamente). La relación masculino/femenino fue realmente estrecha siendo únicamente de 1.3 / 1. Las edades de presentación fluctuaron importantemente, desde los 14 años de edad (1 caso) hasta los

95 años, con un promedio de edad de 62.2 años para el sexo femenino y de 73.7 años para el sexo masculino.

Los rangos de edades con mayor incidencia de casos fueron los 71 – 80 años con 7 casos (30.4 %), seguido por el de 61 – 70 años con 6 casos (26 %).



PREVALENCIA



II.- ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA:

En el estudio de la etiopatogenia del hepatocarcinoma, se han encontrado múltiples factores causales tales como por ejemplo la exposición al monomero de cloruro de vinilo, la ingesta de *Aspergillus flavus* y el tabaquismo. El alcoholismo ha sido motivo de gran controversia, sin embargo recientes estudios demuestran que el etilismo parece ser un co-factor y no un carcinogeno *per-se*. No obstante dichas posibles etiologías han pasado probablemente a un segundo plano. En efecto, desde hace algunos años ya los investigadores han demostrado una clara asociación entre la infección por virus de la hepatitis B o C y la prevalencia de esta neoplasia. Es así como por ejemplo en China, en donde la incidencia por virus de la hepatitis B atañe aproximadamente entre el 7.5 y 14 % de la población, la tasa de mortalidad por hepatocarcinoma es de 17 / 100,000. En contraste en Gran Bretaña, se registra un solo caso de hepatitis B por cada 1000 habitantes, y la incidencia de hepatocarcinoma es de 1 – 2 / 100,000. (4).

En cuanto al virus de la hepatitis C, probablemente exista una relación aún más estrecha con la aparición de esta neoplasia. De esta forma, en Europa del sur (principalmente España e Italia), $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes con hepatocarcinoma poseen anticuerpos sericos para el virus C. (5).

Por lo anteriormente mencionado, nos interesó conocer el habito en el consumo de alcohol, de los pacientes así como la serología que pudieran presentar para los virus de hepatitis involucrados en la etiología de esta neoplasia. Sin embargo es ya de nuestro conocimiento el hecho que alrededor del 15% de los pacientes con virus C han sido contagiados por transfusiones sanguíneas. En vista que un gran porcentaje de ellas se realizan durante actos quirúrgicos, siendo esto ignorado en muchas ocasiones por los pacientes, tomamos igualmente el antecedente quirúrgico como una variable de posible interés en nuestro estudio.

En resumen estudiaremos en esta parte las siguientes variables

- Alcoholismo
- Antecedente transfusional y-o quirúrgico
- Serología para virus de hepatitis
- Antecedentes familiares

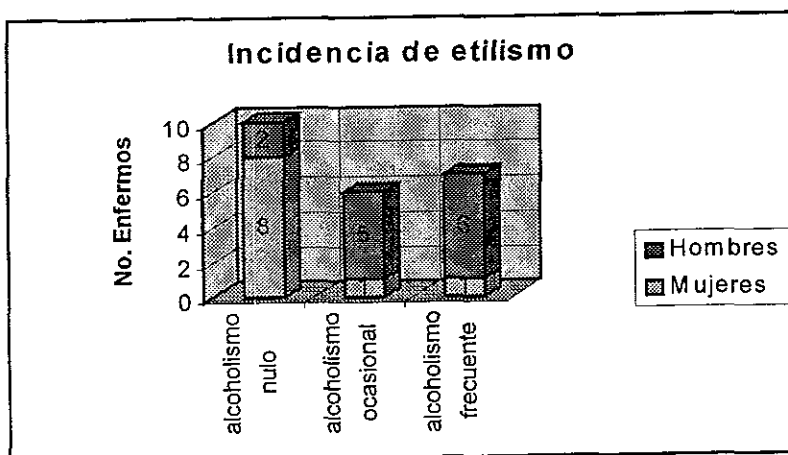
A- ALCOHOLISMO

Se clasificó la frecuencia en el consumo de alcohol de la siguiente manera

- Nulo. Ingesta muy ocasional, solo en eventos
- Ocasional. Al menos una vez por semana sin llegar a la embriaguez
- Frecuente. Mas de una vez a la semana, y llegando a la embriaguez una vez a la semana

Es evidente que esta clasificación dista mucho de ser adecuada, sin embargo se tuvo que realizar en base a la poca especificidad de los datos obtenidos.

De los 23 pacientes estudiados, 10 (43.4 %) presentaban un alcoholismo nulo, 8 mujeres y 2 hombres; 6 pacientes (26 %) ingerían alcohol ocasionalmente y 7 (30.4 %) presentaban estilismo frecuente, 6 hombres y solo una mujer.



De estos datos podemos concluir que en términos generales que esta población presenta predominantemente un etilismo nulo u ocasional, hecho que contrasta importantemente con los resultados obtenidos en varios estudios mexicanos, en los cuales la principal causa de cirrosis es la ingesta de alcohol (6), alcanzando hasta 16,000 casos de mortalidad anual (7). En esta población sin embargo se observó un mayor etilismo en el sexo masculino, hecho que concuerda con otros estudios.

B- ANTECEDENTES TRANSFUSIONALES O QUIRURGICOS

Ahora bien, si estudiamos el problema de las transfusiones en general, veremos que 6 pacientes fueron transfundidos, en igual proporción en cuanto a sexos: 3 masculinos y 3 femeninos. La causa de las transfusiones fue en su mayoría la misma: *Quirúrgica*.

En cuanto a los hombres, vemos que uno fue sometido a una gastrectomía por úlcera gástrica en 1953, otro más fue intervenido por un aneurisma de aorta en 1983, y por último el tercer paciente transfundido desconoce la causa de ella y tampoco fue sometido a ningún evento quirúrgico, sin embargo cabe resaltar que este paciente era un bebedor consuetudinario.

En lo que respecta a las transfusiones realizadas en mujeres, observamos un hecho relevante. Todas las mujeres que fueron transfundidas fueron igualmente intervenidas quirúrgicamente, realizándose *histerectomía* en todas (1950, 1953 y 1986). 4 pacientes más refirieron haber sido intervenidas quirúrgicamente, pero desconocen si fueron transfundidas. Dos hombres (hernioplastia en 1983 y múltiples cirugías, algunas de las cuales fueron mayores), Dos mujeres (*histerectomía* en 1945 y 1962).

C-SEROLOGIA PARA HEPATITIS

Ahora si observamos la serología para virus de hepatitis (B y C) en estos 23 pacientes, tenemos que solo fue positiva en dos casos (8.6%), y en ambos para hepatitis C (paciente *histerectomizada* en 1962 sin conocimiento de transfusiones y paciente masculino intervenido por úlcera gástrica y transfundido en 1953). Es evidente que este resultado es sorprendente, y pudiéramos especular sobre los motivos: Es posible por ejemplo que el paciente haya hecho la serología en otro sitio, siendo del conocimiento de su médico pero que los resultados no estuvieran reportados en el expediente, o bien que al referir el paciente su antecedente transfusional se diera por hecho la infección por virus de hepatitis C sin ser confirmado.

D-ANTECEDENTES FAMILIARES

No se ha determinado aún si el antecedente familiar o personal de alguna patología hepática juegue un papel importante en la presentación del hepatocarcinoma. No obstante, observamos a tres pacientes (13%) con antecedentes de importancia. *Paciente femenina de 32 años, sin ningún antecedentes personal y cuya abuela falleció por cirrosis. Una paciente histerectomizada y transfundida en 1950, cuya madre falleció*

por hepatocarcinoma Y por último, un paciente masculino sin ningún antecedente personal de importancia, cuyo hermano falleció por cirrosis sin determinar la etiología. Hemos revisado brevemente y en forma aislada cada una de las variables. Sin embargo sería interesante analizarlas en conjunto en cada uno de los sexos y así determinar una posible etiología del hepatocarcinoma en esta población

Tabla 3:

A) Mujeres; (datos personales).

No Enf.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Edad	74	83	73	32	72	83	70	64	14	57
Transfus						1950	1953	1986		
Cirugía					HT	HT	HT	HT		HT
Alcohol	N	N	F	O	N	N	N	N	N	N
Hepatitis					C					
A H.F				Posit.		Posit				

(No Enf: numero del paciente; HT: histerectomia; N: nunca, O: ocasional, F: frecuente; C: hepatitis C, Posit.: positivo).

De las 10 pacientes representadas en la tabla 3, tres (30 %) no presentan ningún antecedente de importancia como causa de hepatocarcinoma (pac 1-2-9). Cabe mencionar que una de ellas es una paciente de 14 años quien presentó un hepatocarcinoma fibrolamelar, que como sabemos es una neoplasia de gente joven y que habitualmente no revela antecedentes significativos.

Una paciente (10%) solo poseía como único antecedente el alcoholismo frecuente (pac 3).Una más (10%) era joven 32 años, presentaba etilismo ocasional pero antecedente familiar (abuela finada por cirrosis)

Cinco pacientes (50%) fueron histerectomizadas, 3 de las cuales (60%) habían sido transfundidas (una además tenía antecedente familiar de importancia: madre finada por hepatocarcinoma) De las 2 restantes una presentó serología positiva para virus C de hepatitis por lo que es de sospecharse que fue transfundida durante la cirugía (pac 5), y la otra no presenta ningún otro antecedente

En base a estos datos podemos concluir que la causa más frecuente de hepatocarcinoma en las mujeres fue la intervención quirúrgica realizándose muy probablemente durante ella una transfusión contaminada con el virus de la hepatitis C.

Tabla 4

B) Hombres; (datos personales)

No Enf.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Edad	75	91	67	59	78	68	72	81	95	70	55	78	70
Transfus		1953	1991		1983								
Cirugia		U.G			A A			H				M	
Alcohol	N	O	F	F	O	O	F	F	N	F	O	O	F
Hepatitis		C											
A H F.									Posit				

(No Enf: numero de los pacientes; Transfus: año de la transfusión; U.G: úlcera gástrica; A.A.: aneurisma abdominal; H: hernioplastia; M: múltiples; N: nulo; O: ocasional; F: frecuente; Posit. : positivo).

En la tabla 4 se puede observar que un solo paciente no posee ningún antecedente personal de importancia. Otro enfermo refiere como único antecedente un hermano finado por cirrosis

En cuanto al antecedente transfusional tenemos que tres pacientes (23 %) (pac 2-3 y 5) fueron sometidos a este procedimiento, dos de los cuales fueron intervenidos quirúrgicamente realizándose cirugías mayores, aneurisma de aorta y úlcera gástrica, siendo este último además positivo para serología de hepatitis C. El tercer paciente fue transfundido sin ser intervenido quirúrgicamente, era bebedor frecuente. (pac 3)

Dos pacientes (15.38%) fueron operados sin ser transfundidos paciente 8 y 12 (aún cuando uno de ellos fue sometido a múltiples cirugías algunas de las cuales fueron de importancia, y el segundo que fue únicamente intervenido por una hernia era consumidor frecuente de alcohol).

Por último 4 pacientes (30.76 %) no presentan ningún otro antecedente salvo el alcoholismo frecuente, y 2 más presentan alcoholismo ocasional (15.38 %)

El alcohol no ha sido hasta ahora claramente identificado como factor etiológico del hepatocarcinoma. Se piensa que guarda el papel de *co-factor*, siendo evidente por ejemplo, la rápida evolución hacia esta neoplasia, que presentan los pacientes afectados por alguna hepatitis viral y con importantes ingestas étlicas (8). En efecto se ha mencionado que en términos generales 19% de aquellos pacientes infectados por el virus de la hepatitis C desarrollarán hepatocarcinoma en comparación con 81% de los pacientes que presentan la asociación de virus- alcohol (5). Sin embargo, en este estudio es notorio que en los hombres el mayor porcentaje de hepatocarcinoma se encontró en pacientes con ingestas importantes de alcohol, como único antecedente. Existe un paciente que fue transfundido en 1991, sin conocer la causa y que además era un bebedor consuetudinario. En este caso, aún cuando la serología fue negativa, pudiéramos pensar que se trata de una asociación *virus-alcohol*.

El alcoholismo parece ser un importante antecedente. No obstante es seguido de cerca por el antecedente transfusional, con 23 % de los casos, encontrando un solo caso de hepatitis C

En conclusión, podemos decir que la causa más frecuente de hepatocarcinoma en las mujeres fue probablemente la transfusión sanguínea a consecuencia del acto quirúrgico, y en los hombres posiblemente el alcoholismo. Ahora bien si partimos del hecho según el cual el hepatocarcinoma se presenta en el 70-80 % de los casos en un hígado cirrótico, los resultados de este análisis no concuerdan del todo con los observados por un estudio nacional realizado en el Hospital Civil de Guadalajara (6), en el cual en ambos sexos la causa más frecuente de cirrosis fue la post-étlica, seguida en las mujeres por la viral con el 16 7%. Uno de los motivos de dicha discrepancia pudiera ser el socio-económico encontrando posiblemente en las mujeres de este estudio una negación a afirmar su alcoholismo.

Cabe mencionar que el análisis de los antecedentes sufre de dos carencias importantes: el antecedente de tabaquismo y la ingesta de anticonceptivos, factores conocidos como claros carcinogénicos y que probablemente nos hubieran sido de gran utilidad.

III.- CUADRO CLINICO:

El cuadro clínico de esta neoplasia es insidioso, motivo por el cual en gran número de casos el diagnóstico es tardío.

Si como lo mencionamos anteriormente se asienta en un hígado cirrótico en el 70-80 % de los casos según la literatura mundial; y en solo 6% de los mexicanos (9), los síntomas pueden ser solo aquellos observados en cualquier hepatopata crónico, tales como ictericia, alteraciones de las evacuaciones (principalmente diarrea), dolor abdominal difuso y datos de hipertensión portal (encefalopatía hepática, várices esofágicas). No obstante, en todo paciente cirrótico que presenta en forma abrupta una descompensación hemodinámica, o bien un importante ataque al estado general, la sospecha de hepatocarcinoma se vuelve imperante, y en este estadio probablemente haya sobrevenido una complicación como es el hemoperitoneo.

En el caso del paciente previamente sano (20-30 %) el diagnóstico clínico es aún más difícil de realizar ya que en numerosos casos sólo se presenta con dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia.

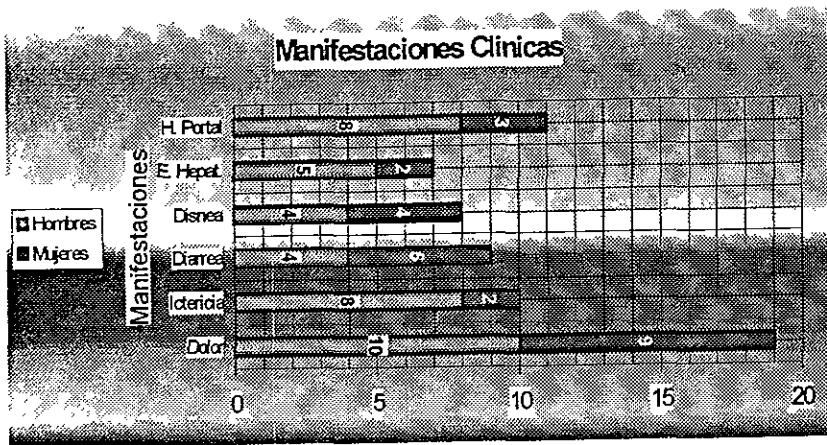
La literatura reporta los siguientes porcentajes: (10)

HALLAZGOS	PORCENTAJE
Hepatomegalia	70 – 80 %
Ascitis	60 – 70 %
Ictericia	50 – 60 %
Dolor	40 – 60 %
Esplenomegalia	20 – 40 %
Deterioro del Estado General	30 %
Soplo Hepático	06 – 20 %
Hemoperitoneo	05 – 20 %

En la población analizada, la principal manifestación fue el dolor, encontrándose en 19 casos (82.6%), seguida por datos de hipertensión portal en 11 (47.8%), ictericia en 10 pacientes (43.4%), diarreas en 9 (39.1%) y por último disnea en 8 enfermos (34.7%).

Tabla 5.- manifestaciones clínicas

HALLAZGOS	No DE CASOS	PORCENTAJE
Dolor abdominal	19	82.6 %
Hipertensión portal	11	47.8 %
Ictericia	10	43.4 %
Diarrea	9	39.1 %
Disnea	8	34.7 %



Solo un paciente se reportó totalmente asintomático. De los 11 pacientes con hipertensión portal, 7 presentaron manifestaciones de encefalopatía hepática, 4 de los cuales además sangraron de tubo digestivo alto, corroborándose la presencia de várices esofágicas por endoscopia. Todos los pacientes recibieron tratamiento sintomático, y en un solo caso se realizó una derivación portocava (masc. 72 a con consumo de alcohol frecuente). Por último un solo paciente presentó hemoperitoneo, lo cual condicionó su muerte. La disnea manifestada por 8 pacientes puede ser debida a múltiples causas tales como metástasis pulmonares, síndrome hepato-pulmonar, o gran tamaño del tumor. Sin embargo en ninguno de los casos tenemos los datos correspondientes para dilucidar su origen.

Se ha descrito en la literatura la presencia en un grupo no despreciable de pacientes, fiebre (por presencia de necrosis tumoral), pérdida de peso y anorexia. Sin embargo,

dichos síntomas pueden ser considerados comunes a diversas neoplasias por lo que en este estudio no se tomaron en cuenta

IV.- DIAGNOSTICO:

El diagnóstico del hepatocarcinoma debe ser sospechado inicialmente por la sintomatología referida por el paciente, aún más tratándose de un paciente cirrótico. Sin embargo como en todo padecimiento, existen otros métodos tales como la radiología y exámenes de gabinete que nos permiten confirmarlo.

A) Exámenes de Gabinete:

El hepatocarcinoma causa múltiples alteraciones endocrinológicas, hematológicas y evidentemente en las pruebas de funcionamiento hepático. Es frecuente encontrar elevación de bilirrubinas, fosfatasa alcalina y de transaminasas, siendo éste último parámetro indicativo de mal pronóstico. En relación a los otros datos de laboratorio útiles, sin embargo poco sensibles en el diagnóstico de esta neoplasia, tenemos eritrocitosis, leucocitosis, hipoglucemia, hipercolesterolemia e hipercalcemia.

Existen marcadores específicos para esta neoplasia, siendo el principal la *alfa-feto proteína*. Se trata de un índice con gran especificidad sobre todo en el caso de valores superiores a los 1000 ng/ml. Sin embargo, es poco sensible en el caso de tumores menores a los 2 cm., y en valores entre 500 y 1000 ng/ml ya que dichos resultados pueden ser observados en el simple caso de un cirrótico o bien en hepatitis virales, principalmente la causada por virus B. La importancia de este marcador no solo estriba en el diagnóstico de hepatocarcinoma, sino también en la valoración de la evolución de aquellos pacientes que han sido sometidos a resección hepática, y en quienes niveles bajos de *alfa-feto proteína* denotan la presencia de recidiva, y un aumento rápido de esta glucoproteína es indicativa de un crecimiento en el tumor. (4)

Existen otros marcadores tumorales pero de poca especificidad en el caso de esta neoplasia por lo que solo haremos mención de ellos: Antígeno carcinoembrionario (más específico en caso de metástasis hepáticas), la alfa-1 antitripsina, la glucoproteína alfa ácida y la des-gama carboxi-protrombina. (4)

Por último diversos autores se han dedicado a la búsqueda de otros marcadores de esta neoplasia. Es así como por ejemplo se estudia la posibilidad de emplear la expresión del

dichos síntomas pueden ser considerados comunes a diversas neoplasias por lo que en este estudio no se tomaron en cuenta.

IV.- DIAGNOSTICO:

El diagnóstico del hepatocarcinoma debe ser sospechado inicialmente por la sintomatología referida por el paciente, aún más tratándose de un paciente cirrótico. Sin embargo como en todo padecimiento, existen otros métodos tales como la radiología y exámenes de gabinete que nos permiten confirmarlo.

Al Exámenes de Gabinete:

El hepatocarcinoma causa múltiples alteraciones endocrinológicas, hematológicas y evidentemente en las pruebas de funcionamiento hepático. Es frecuente encontrar elevación de bilirrubinas, fosfatasa alcalina y de transaminasas, siendo éste último parámetro indicativo de mal pronóstico. En relación a los otros datos de laboratorio útiles, sin embargo poco sensibles en el diagnóstico de esta neoplasia, tenemos eritrocitosis, leucocitosis, hipoglucemia, hipercolesterolemia e hipercalcemia.

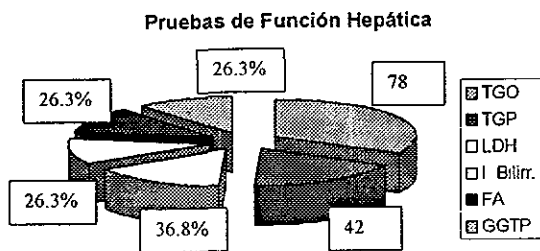
Existen marcadores específicos para esta neoplasia, siendo el principal la *alfa-feto proteína*. Se trata de un índice con gran especificidad sobre todo en el caso de valores superiores a los 1000 ng/ml. Sin embargo, es poco sensible en el caso de tumores menores a los 2 cm., y en valores entre 500 y 1000 ng/ml ya que dichos resultados pueden ser observados en el simple caso de un cirrótico o bien en hepatitis virales, principalmente la causada por virus B. La importancia de este marcador no solo estriba en el diagnóstico de hepatocarcinoma, sino también en la valoración de la evolución de aquellos pacientes que han sido sometidos a resección hepática, y en quienes niveles bajos de *alfa-feto proteína* denotan la presencia de recidiva, y un aumento rápido de esta glucoproteína es indicativa de un crecimiento en el tumor. (4)

Existen otros marcadores tumorales pero de poca especificidad en el caso de esta neoplasia por lo que solo haremos mención de ellos: Antígeno carcinoembrionario (más específico en caso de metástasis hepáticas), la alfa-1 antitripsina, la glucoproteína alfa ácida y la des-gama carboxi-protrombina. (4)

Por último diversos autores se han dedicado a la búsqueda de otros marcadores de esta neoplasia. Es así como por ejemplo se estudia la posibilidad de emplear la expresión del

antígeno Lewis Y la cual es positiva en 43.5% de los casos de hepatocarcinoma, mostrando guardar una importante correlación con los niveles de alfa-feto proteína, y ser más sensible en los casos de tumor poco diferenciado pero desgraciadamente solo en aquellos mayores de 5 cm. (11)

En la población aquí analizada obtuvimos los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático en 19 pacientes (82.6 %). El fenómeno observado con mayor frecuencia fue la elevación de las transaminasas, con mayor predominio de la oxalacética (78 %) alcanzando niveles hasta de 2247 UI La Transaminasa Glutámico Pirúvica se encontró aumentada en el 42 % de los casos La Deshidrogenasa Láctica se apreció elevada en 7 pacientes 36.8 %, y por último 26.31 % mostraron hiperbilirrubinemia; 5 aumento de fosfatasa alcalina y 5 mas elevación de la Gama Glutamil Transpeptidasa.



En general, observamos un promedio de 2.36 elementos de las pruebas de funcionamiento hepático alteradas por paciente. Posteriormente intentaremos dilucidar la existencia de una correlación entre estos datos y el pronóstico de los pacientes.

En cuatro casos no contamos con ningún examen de laboratorio, tres de los cuales fueron sometidos a laparoscopia haciéndose así el diagnóstico y en un caso no poseemos ninguna información en lo absoluto.

Hay que mencionar que existe un caso con exámenes normales, se trata de la enferma de 14 años con un tumor de tipo fibrolamelar.

Con relación a los marcadores tumorales, se realizó principalmente la detección de *alfa-feto proteína* pero únicamente en ocho casos (34.7 %). En los 15 casos restantes el

diagnóstico de hepatocarcinoma se realizó esencialmente por laparoscopia(73.3%), por lo que probablemente sus médicos consideraron innecesaria la realización de dicha prueba.

El Hospital Español de México, reporta a la *alfa-feto proteína* en rangos normales que varían entre 1 – 7 UI/ml. De los ocho pacientes a los que se les solicitó este marcador, 7 (87.5 %) fueron positivos, con rangos que van desde las 10 UI/ml hasta las 350 UI/ml. En un solo caso fue normal y se trata de un paciente masculino en quien se hace biopsia por tomografía, la cual reporta hepatocarcinoma medianamente diferenciado. Sin embargo el examen radiológico mostraba un hígado con probables metástasis y el antígeno carcinoembrionario fue elevado (20 ng/ml) Es posible que la biopsia pudiera provenir de un tumor primario de hígado menor de 2 centímetros, e independientemente de posibles metástasis de otro órgano, situación en la cual la alfa-feto proteína es poco sensible.

BI RADIOLOGIA:

En radiología contamos con diversos métodos útiles para el diagnóstico del hepatocarcinoma, sin embargo ninguno de ellos debe constituir la única fuente diagnóstica. Entre los más empleados se encuentra el ultrasonido, la tomografía, la resonancia magnética y la angiografía.

El ultrasonido (USG) es un método fácil de realizar, relativamente poco costoso y que posee elevadas especificidad y sensibilidad. En manos expertas logra identificar masas de hasta 2 centímetros razón por la cual se ha recomendado su uso en la valoración continua de pacientes cirróticos cada 6 meses, como protocolo de detección temprana (12). La Tomografía Axial Computarizada (TAC) es otro método sensible en la detección temprana de este padecimiento, principalmente cuando se agrega inyección de "lipiodol" permitiendo observar tumores de hasta 3 centímetros, además constituye probablemente la mejor forma de diferenciar un tumor primario de metástasis o bien hemangiomas, problema al que se enfrentan con frecuencia los radiólogos. Estos dos procedimientos constituyen las herramientas más comunes de la radiología en nuestro país no solo para el diagnóstico por imagen del hepatocarcinoma, sino también por la posibilidad que confieren de poder realizar las biopsias guiadas con cierta seguridad en la mayoría de los centros hospitalarios.

La resonancia magnética (IRM) nos permite detectar masas que no hayan sido observadas por TAC, y la angiografía es imperante en el estudio de la vasculatura del tumor, principalmente en aquellos pacientes candidatos a una resección quirúrgica. Sin embargo, en nuestro medio se puede contar con dichos exámenes en hospitales muy especializados, por lo que no constituyen métodos al alcance de toda la población.

En la población que nos ocupa se realizó USG en 12 pacientes (52.17 %), de los cuales 7 (58.3 %) arrojaron resultados positivos para esta neoplasia. Los cinco restantes denotaron hipertensión portal (3 casos), probables metástasis o abscesos hepáticos en un caso respectivamente. Se efectuaron ocho tomografías (34.78 %) de las cuales sólo 3 (37.5 %) fueron positivas para el diagnóstico de hepatocarcinoma. En 5 pacientes se realizaron ambos estudios, sin embargo en un solo caso ambos concuerdan con el diagnóstico de hepatocarcinoma. La mayor causa de discordancia en el resultado de estos dos exámenes es en relación al hallazgo de probables metástasis en alguno de los dos métodos radiológicos (2 casos).

En dos pacientes se utilizaron otros procedimientos diagnósticos: Una centellografía en la cual solo se aprecian procesos acumulativos, (no tenemos el reporte de ningún otro estudio) y una Resonancia Magnética en donde solo se demuestra el aumento de densidad, siendo la TAC positiva

En la siguiente tabla (*tabla 5*) se exponen los casos que fueron sometidos a estos estudios radiológicos y sus reportes.

Tabla 5-

No. Paciente	USG	TAC	Centellografia	Resonancia
1	T	A		
2	M	H		
3		T		
4	HP			
5	A			
6	T			
7	T			
8	T	M		
9	T	T		
10	HP			
11	HP			
12			Positiva	
13	T			
14		M		
15	T	M		
16		T		Positiva

(A. Abscesos, H Hemangiomas, M Metástasis, T: Tumor, HP: Hipertensión portal)

En conclusión, podemos decir que el USG es el estudio de mayor empleo en esta población y probablemente también en el hospital. Por otro lado por los resultados obtenidos, parece presentar una mayor sensibilidad que la tomografía en el diagnóstico del hepatocarcinoma

C) BIOPSIA O LAPAROSCOPIA:

Como se mencionó anteriormente, el punto de partida de este estudio fue el diagnóstico de hepatocarcinoma obtenido por el archivo de patología de nuestro hospital. Por lo tanto, los 23 pacientes aquí estudiados cuentan con un diagnóstico histológico.

En diez casos (43.47 %) se obtiene la muestra patológica por medio de una laparoscopia, en cinco casos (21.73 %) por USG, y en cuatro casos por TAC. En un caso mas, la biopsia se obtuvo por medio de punción a ciegas sobre cadáver en un paciente que falleció el mismo día de su ingreso por hemoperitoneo. En los tres casos restantes, desconocemos el método utilizado para la obtención de la muestra.

De los 10 pacientes que fueron sometidos a laparoscopia, 6 contaban además con algún estudio radiológico. Sin embargo como se puede observar en la tabla 6, un solo paciente contaba con USG y TAC, demostrando en ambos estudios resultados discordantes (tumor vs absceso), en otro mas el USG fue positivo para hepatocarcinoma, pero en los cuatro casos restantes el USG no logró identificar la tumoración reportando en la mayoría de los casos hipertensión portal.

Tabla 6.- Número de pacientes y estudios de gabinete realizados:

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TAC		A								
USG		T	HP	A	HP	HP			T	

(A: Absceso, HP: Hipertensión Portal, T: Tumor)

En cuanto a la histopatología, existen diferentes métodos de catalogar al hepatocarcinoma, dependiendo de su morfología microscópica (acinar, trabecular, fibrolamelar), o bien macroscópica en cuanto a su grado de diferenciación (indiferenciado, poco diferenciado, medianamente diferenciado y bien diferenciado).

Es conocido ya y reportado inclusive por numerosos libros de texto que el tipo mas frecuente es el trabecular alcanzando porcentajes de hasta 75%.

En este estudio se observa inicialmente que no se emplea sistemáticamente alguna de las clasificaciones descritas. En efecto, las que se usan con mayor frecuencia son las referentes al grado de diferenciación y/o a su morfología microscópica. En algunos casos se reporta únicamente como hepatocarcinoma por lo que en el presente estudio es difícil asegurar cual es el tipo histológico predominante en nuestro medio. Sin embargo, de acuerdo a la clasificación por grado de diferenciación, el principal en este estudio es el medianamente diferenciado (6 casos), y en relación al patrón microscópico el trabecular es el mas frecuentemente observado con 7 casos.

IV.- TRATAMIENTO:

Las posibilidades terapéuticas en el hepatocarcinoma siguen siendo motivo de numerosas investigaciones en todo el mundo. La quimioterapia y la radioterapia, tratamientos convencionales en pacientes oncológicos, han demostrado ser inefectivos en el caso de esta neoplasia. Es por esto, que la investigación se ha enfocado en otras opciones.

El trasplante hepático sigue siendo el método ideal aún cuando el procedimiento quirúrgico *per se* conlleva a altas tasas de mortalidad, requiriendo gran infraestructura. Aún así, los resultados no son del todo alentadores ya que la sobrevida a 2 años es del 30 %, y a 5 años del 18 %. Se ha demostrado que a pesar del trasplante, la recurrencia del hepatocarcinoma a 2 años es del 39 %

La resección tumoral ha sido cada vez mas empleada, *sin embargo se estima* que solo un tercio de los pacientes son candidatos a este procedimiento quirúrgico (3), y se calcula que la sobrevida a 5 años alcanza solo el 30 % en pacientes sin cirrosis, debido a la alta incidencia de recidivas, calculándose un 24 % a un año. Existen claras contraindicaciones para la resección quirúrgica del tumor, siendo las siguientes:

- Presencia de metástasis.
- Pacientes con cirrosis descompensada, Child "C"
- Invasión tumoral a la vena cava inferior, la porta o a venas hepáticas.
- Invasión de ambos lóbulos

Lanois y cols. realizáron un estudio en Francia en el año de 1995, comparando ambos métodos en 74 pacientes con cirrosis, secundaria a alcoholismo, incluyendo a pacientes en estadio Child "C". La mortalidad operatoria fue de 35.7 % para los pacientes transplantados contra un 10 % en aquellos sometidos a resección quirúrgica. La sobrevida a 5 años fue del 21.4 % para los pacientes transplantados versus un 18.5 % para los pacientes sometidos a una resección quirúrgica (13).

Si partimos del hecho según el cual el 80 % de los pacientes con esta neoplasia son cirróticos, es evidente entonces que un gran porcentaje de ellos no son candidatos a

estos métodos, razón por la cual en la actualidad se investigan exhaustivamente otras alternativas terapéuticas.

La quimioembolización transcáter arterial es un método comúnmente empleado, sin embargo no ha demostrado incrementar significativamente la supervivencia de estos pacientes. Se ha sugerido que su empleo en tumores inicialmente irresecables logra disminuir el tamaño de la masa haciéndola más abordable quirúrgicamente (14,15). Roversi y cols. realizan un estudio en 208 pacientes con cirrosis sometidos a quimioembolización en el que encuentran una supervivencia del 62 % a 12 meses, 44 % a 24 meses y 25 % a 36 meses (16)

Otro método comúnmente empleado es la inyección intratumoral de alcohol transpercutánea. Este procedimiento parece ser de utilidad principalmente en tumores menores de 5 centímetros; no obstante se ha descrito la aparición de áreas de necrosis hepática por la falta de una distribución homogénea del etanol. Sin embargo, puede ser útil en presencia de varios tumores

La ligadura de la arteria hepática, encaminada a producir una necrosis tumoral ha sido descrita por algunos autores obteniendo resultados pobres, razón por la cual es poco empleada.

En nuestro análisis observamos que 10 pacientes fueron sometidos a laparoscopia, sin embargo únicamente en dos casos se realizó algún procedimiento terapéutico, siendo este una resección tumoral con lobectomía. Se desconocen los motivos por los cuales en los 8 pacientes restantes no fue realizada ninguna medida terapéutica. Suponemos que la razón principal era el tamaño del tumor y posiblemente la presencia de metástasis, puesto que como lo veremos posteriormente la supervivencia de estos pacientes fue muy corta.

V.- EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

Si partimos del hecho según el cual en las mujeres la posible etiología del hepatocarcinoma fue una transfusión sanguínea, siendo esta en los hombres la segunda causa después del alcoholismo, sería interesante conocer el tiempo transcurrido entre cada evento. En aquellos casos en los que se conoció con certeza el antecedente transfusional, existe un promedio de 24.5 años transcurridos entre los dos fenómenos. Sin embargo, en un paciente existen solo dos años entre la fecha de transfusión y el diagnóstico de hepatocarcinoma. Cabe mencionar que se trata de un paciente alcohólico, por lo que esto pudo haber acelerado la evolución natural del padecimiento. Si eliminamos a este paciente de nuestro estudio, el promedio es de 29 años, hecho que concuerda con los reportes mundiales.

Como hemos visto anteriormente contamos con algunos pacientes que desconocen el antecedente transfusional, pero que fueron sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores durante las cuales posiblemente se indicó o realizó este procedimiento. En este grupo de pacientes, el tiempo transcurrido entre el evento quirúrgico y el diagnóstico de hepatocarcinoma fue en promedio de 23.5 años.

En los dos pacientes en los que se pudo obtener una serología positiva para virus de la hepatitis "C", existió un promedio de 15 años entre el diagnóstico de hepatitis y el de la neoplasia. Sin embargo, vale la pena mencionar que el tiempo transcurrido entre la probable infección (cirugía) y el diagnóstico fue de 36 años.

En el momento de la revisión de los expedientes, 13 pacientes habían fallecido (55.6 %), mientras que en el 92.3 % de los casos este hecho ocurrió el mismo año en que se realizó el diagnóstico de hepatocarcinoma. Con relación a la sobrevida registrada en los 10 pacientes restantes, logramos observar los siguientes datos

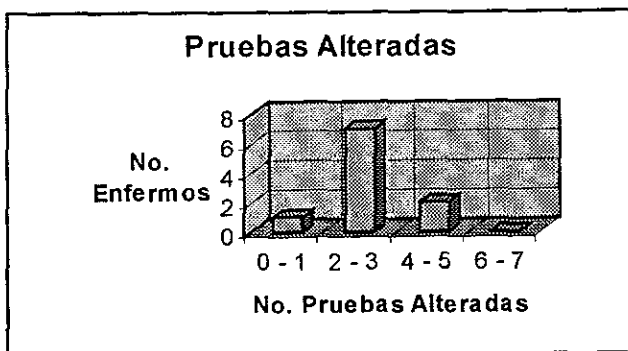
Tabla 7.- Sobrevida

SOBREVIDA	n = 10	n = 23
< 6 meses	20 %	8.6 %
12 meses	10 %	4.34 %
2 años	40 %	17.39 %
3 años	20 %	8.6 %
4 años	10 %	4.34 %

Ahora bien intentando encontrar una correlación entre el número de exámenes de laboratorio alterados y su asociación con la mortalidad, obtenemos los siguientes resultados.

Del total de los pacientes revisados, únicamente 19 cuentan con algún tipo de examen de laboratorio (82.6 %). De estos 19 pacientes, 10 (52.63 %) fallecieron el mismo año en el que se les diagnosticó el hepatocarcinoma, presentando en el 70 % de los casos 2 o más pruebas de laboratorio alteradas. Únicamente 4 de ellos (40 %), tenían niveles séricos de alfa-feto proteína y solo en dos de ellos obtuvimos los valores. Cabe recalcar que estos valores correspondieron a los mayores registrados en el estudio (87.5 y 350 UI/ml).

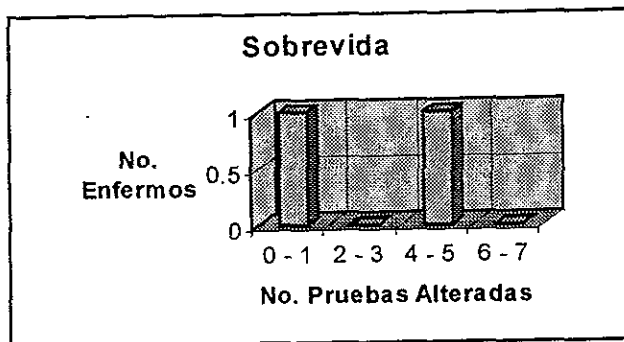
Gráfica 2.- Pruebas alteradas



En la siguiente gráfica se muestra la relación que existe entre la sobrevivida de los pacientes con hepatocarcinoma y el número de pruebas de laboratorio alteradas. Dos

pacientes sobrevivieron mas de seis meses después del diagnóstico. Uno de ellos solo tenía un examen de laboratorio alterado; mientras que el segundo paciente tenía 4 pruebas alteradas. Además contaba con niveles séricos de *alfa-feto proteína* elevados (45.8 UI/ml).

Gráfica 2.- Sobrevida:



Un solo paciente tuvo una sobrevivida mayor a los 12 meses. Sus exámenes de laboratorio revelaban tres alteraciones; mientras sus niveles de alfa-feto proteína eran sensiblemente menores (23.9 UI/ml).

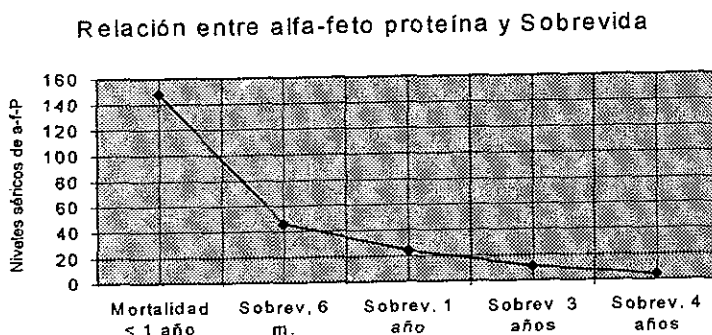
Se observó una sobrevivida a dos años en tres pacientes, dos de los cuales presentaban entre dos y tres exámenes de laboratorio alterados. En ninguno de ellos se efectuó la medición de *alfa-feto proteína*.

De los 19 pacientes en los que se realizaron exámenes de gabinete, solo dos sobrevivieron mas de tres años. Al igual que lo observado anteriormente estos pacientes contaban únicamente con dos o tres datos alterados. Sin embargo, cabe recalcar que sus niveles de alfa-feto proteína fueron los más bajos registrados en el estudio (10 y 12 UI/ml).

Por último, solo una paciente sobrevivió mas de cuatro años en el momento de la revisión. Se trata de la paciente con el carcinoma fibrolamelar por lo que tanto sus exámenes de laboratorio como los niveles de *alfa-feto proteína* se encontraban en rangos normales.

En conclusión podemos decir que en general los pacientes presentaron entre dos y tres alteraciones en sus exámenes de laboratorio, independientemente de la sobrevida que registraron. El único dato que parece guardar relevancia con la sobrevida es el nivel sérico de alfa-feto proteína, siendo en promedio de 147.5 UI/ml en aquellos pacientes que fallecieron el mismo año del diagnóstico y tendiendo a la normalidad como se observa en la siguiente gráfica conforme mejoró la sobrevida.

Gráfica 8.-



(a-f-P: alfa-feto proteína, Sobrev.: Sobrevida, m: meses)

VI-CONCLUSIONES:

En el periodo comprendido entre 1991-1995 se identificaron 23 casos de hepatocarcinoma en el hospital Español, siendo esta neoplasia más frecuente en los hombres con una relación de 1.3 a 1 con respecto a las mujeres. La edad promedio de presentación fue de 67.9 años.

La causa más frecuente fue el alcoholismo en los hombres y en las mujeres una transfusión posiblemente contaminada por el virus de la hepatitis C durante un acto quirúrgico (histerectomía) Este último hecho contrasta con resultados publicados en estudios Mexicanos que demuestran que la causa más frecuente de cirrosis en las mujeres es al igual que en los hombres la postetífica

El síntoma predominantemente referido en esta población fue el dolor (82.6%), en proporción similar entre hombres y mujeres, seguido por datos de hipertensión portal, siendo esta manifestación más frecuente en los hombres (2.6 a 1), por lo que pudiéramos suponer que el dolor es un síntoma que acompaña más frecuentemente a la cirrosis por alcohol que a la causada por virus de hipertensión portal

En cuanto a los exámenes de gabinete, se observó con mayor frecuencia una elevación de las transaminasas principalmente la oxaloacética. En general los pacientes mostraron un promedio de 2.3 variables alteradas en las pruebas de funcionamiento hepático. Sin embargo en este estudio no pareció existir ninguna correlación entre el numero de factores alterados y el pronostico de los pacientes. No obstante como es ya ampliamente reportado en la literatura mundial si existe una fuerte relación entre los niveles de alpha feto-proteína y la sobrevida registrada, siendo esta mayor cuando los niveles de este marcador tienden a la normalidad. Desafortunadamente solo se realizaron niveles sericos de alpha-feto proteína en 8 pacientes por lo que ninguna prueba estadística es adecuada para demostrar dicha relación.

En la población estudiada aquí el método radiológico más empleado en el diagnostico de hepatocarcinoma fue el ultrasonido abdominal, mostrando tener una mayor sensibilidad que la tomografía axial computarizada.

La biopsia fue obtenida en esta población principalmente por laparoscopia (43.4 %) siendo los tipos medianamente diferenciado y el trabecular los más frecuentes.

Sólo dos pacientes fueron sometidos a algún procedimiento quirúrgico terapéutico, y en ambos casos se efectuó una lobectomía. Los 21 pacientes restantes recibieron únicamente tratamiento sintomático posiblemente debido a lo avanzado del caso.

La mortalidad registrada en esta población fue de 52.17%, durante el mismo año en que se realizó el diagnóstico de hepatocarcinoma. De los 10 pacientes que sobrevivieron al año, el 17.39% presentó una sobrevida mayor a los 2 años y solo el 4.34% a los 4 años (un caso).

Es evidente que el presente trabajo muestra numerosas carencias. En efecto, no se tomaron en cuenta diversos factores de riesgo que hubieran sido de interés en el análisis de la posible etiología (anticonceptivos y tabaco) Por otro lado se trata de un análisis retrospectivo de datos obtenidos de expedientes los cuales por desgracia no ofrecen siempre la cantidad de variables requeridas para un estudio. Por último la población no es lo suficientemente importante para poder aplicar pruebas estadísticas. Sin embargo logra ofrecernos una pequeña visión de lo que sucede en un hospital mexicano, con relación a esta neoplasia tan estudiada mundialmente, y de la cual pocos datos tenemos en nuestro país, y que por otro lado debe seguramente representar un serio problema de salud. En efecto si revisamos algunas estadísticas mexicanas, tenemos que la cirrosis hepática por alcohol representa en nuestro país la décima causa de mortalidad en la población total y la sexta en la población masculina (7) por lo que es de suponer que el hepatocarcinoma debe de jugar un papel importante en las estadísticas de mortalidad en nuestro país.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Adjuvent therapy with essential fatty acids (EFAs) for primary liver tumors: some hypotheses. Baronzio GF, Solbiati L et al. *Med Hypotheses*, 44 (3) : 149-54 1995 Mar.
- 2-The epidemiology and etiology of hepatocarcinoma. Martinez Cerezo FJ.
Rev.Esp Enferm Dig, 86 (3): 665-71 Sep. 1994
- 3-Clinical Gastroenterology. Fourth edition. Howard M Spiro
McGraw-Hill, Inc 1993.
- 4-Diseases of the liver and biliary system Ninth Edition. Sheila Sherlock
and James Dooley Blackwell Scientific Publications 1993.
- 5- Hepatocellular Carcinoma .Adrian M. Di Bisceglie, MD
AGA Postgraduate Course. Latest advances and clinical challenges in Gastrointestinal
And liver disease. San Francisco May 1996.
- 6- Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el hospital civil de
Guadalajara. Octavio Campollo, Juan José Valencia-Salinas, Araceli Berumen-Arellano
et al. *Salud Publica Mex* 1997 ; 39. 195-200.
- 7- Mexico: Información prioritaria en salud 1990. Consejo asesor en epidemiología
U N.A.M.
- 8-Relation between Markers for viral hepatitis and clinical features of japanese patients
with hepatocellular carcinoma: Possible role of alcohol in promoting carcinogenesis.
Y Matsuda, Y Amuro, K Higashino et al. *Hepato-Gastroenterol*. 42 (1995) 151-154.
- 9-Gastroenterología. JJ Villalobos, tercera edición, 1986.
- 10-Enfermedades del aparato digestivo. C Chantar, J Rodés 1989, Interamericana.

11-Lewis Y antigen expression in hepatocellular carcinoma. Masayuki Wakabayashi, Tomohiro Shiro, Toshihito Seki et al. *Cancer* June 15, 1995, Vol 75, No 12.

12-Usefulness of ultrasonography in the early diagnosis of hepatocarcinoma in patients with liver cirrhosis. Garcia Gullon, Rendón Unceta, Martín Herrera et al. *Rev Esp Enferm Dig.* 87 (11): 789-801 1995 Nov.

13- Surgical treatment of hepatocarcinoma in cirrhosis. Launois B, Chauvin J, Machado ML. *Ann Gastroenterol hepatol (Paris)*, 32 (1). 35-9.

14- Transcatheter arterial chemoembolization in cytoreduction of inoperable hepatocarcinomas. Elli M, Cristaldi M, Mezzabotta M et al. *Hepatogastroenterology*, 44 (14): 522-4 1997 Mar-Apr.

15-The preoperative chemoembolization of hepatocarcinoma due to cirrhosis. Savastano S, Feltrin GP, Miotto D et al. *Radiol Med (Torino)*, 88 (5): 620-4 1994 Nov.

16-Transcatheter arterial chemoembolization technique in cirrhotic patients with hepatocarcinoma. Considerations on the procedure and evaluation of survival. Roversi R, Milandri GL et al. *Radiol Med (Torino)*, 88 (6): 834-9 1994 Dec.